

## 중환자에서 혈당 조절을 위한 정맥영양 전략

최수안

서울대학교 약학대학 임상약학연구실

## Parenteral Nutrition Strategies for Achieving Glycemic Control in the Critical Care Setting

Soo An Choi

Department of Clinical Pharmacy, College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul, Korea

### Abstract

Hyperglycemia commonly occurs in acutely ill patients who receive nutritional support, even those without a history of diabetes. A number of observational studies have identified hyperglycemia as a factor independently associated with poor outcome in various critically ill populations. Thus, glycemic control is an important component of metabolic management of the critically ill patient. Avoiding excessive calorie provision, especially carbohydrate calories, is one of the most obvious considerations for nutrition support regimens in terms of glucose control. In adult patients, carbohydrate provision is nearly always less than 4-5 mg/kg/minute. Also, providing lipid calories with parenteral nutrition (PN) helps to avoid excessive amounts of dextrose. There is evidence that, if the rate of lipid infusion remains low (less than 0.11 g/kg/hour), there is minimal risk of immunosuppressive effects. While avoidance of excessive total calories may be the most important aspect of managing nutrition during stress hyperglycemia, there may be some further advantage to hypocaloric feeding in some patients. Determining when to prescribe insulin is a key strategy in preventing hyperglycemia among patients receiving PN. Protocol-directed insulin dosing closely linking insulin to carbohydrate leads to better control of PN-induced hyperglycemia than ad hoc insulin dosing strategies that rely heavily on supplemental insulin.

**Keywords:** Critical illness, Hyperglycemia, Hypoglycemia, Insulin, Parenteral nutrition

Corresponding author: Soo An Choi

Department of Clinical Pharmacy, College of Pharmacy, Seoul National University, 103 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 110-799, Korea, E-mail: tajino2@snu.ac.kr

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2015 Korean Diabetes Association

## 서론

정맥영양과 관련된 합병증들은 기계적, 대사적, 감염에 의한 것으로 분류된다. 대사적 합병증 중 고혈당증은 가장 빈번한 합병증으로 다양한 원인에 의해 발현될 수 있다. 일반적으로 정맥영양 중 발생하는 고혈당증은 오랫동안 불량한 결과에 대한 지표로 인식되어 왔다[1]. 특히, 스트레스로 인한 고혈당증은 질환의 급성기나 패혈증 같은 이화상태에서 인슐린 저항성, 당신생, 글리코겐분해, 인슐린 분비의 억제 등으로 인하여 발생하므로 조절이 쉽지 않다[2]. Leuven 연구가 출간된 이래 10년 이상 좁은 범위의 적극적 혈당조절에 대한 이점과 집중적인 인슐린 치료에 대하여 다양한 연구가 있었으나 최근 대규모 연구를 통해 이에 대한 부정적 견해가 발표되고 있다[3-5]. 또한, 기존의 당뇨병 여부에 관계없이 고혈당증과 이를 교정 중 발현되는 저혈당증 모두 환자들의 치료결과에 해로운 영향을 미치는 것으로 밝혀짐으로써 적절한 혈당 조절과 저혈당증의 범위가 새롭게 정의되었다[6]. 중환자에서 영양지원은 이환율과 사망률에 긍정적인 영향을 미치므로 고혈당증 같이 예상되는 합병증의 유발을 최소화하고 적절히 조절할 수 있도록 정맥영양을 계획하는 것은 매우 중요하다[7]. 이에 본 장에서는 혈당조절 측면에서 정맥영양의 구성 요소, 다량영양소(macronutrient), 소량영양소(micronutrient), 투여 시기 및 방법, 인슐린 투여와 같은 다양한 방법들을 살펴보고자 하겠다.

## 본론

### 1. 영양 조성: 무엇을 투여할 것인가?

중환자에서 나타나는 고혈당증은 신경호르몬 변화와 시토키인 유리에 의한 당신생 조절기전의 항상성 변화 및 인슐린 저항성에 기인하지만 직접적으로 탄수화물 같은 영양공급량과 관련이 있다[8]. 따라서 기본적으로 과량의 열량, 특히 탄수화물을 통한 열량을 최소화하는 것이 혈당조절을 위해 가장 명백한 해결책이다. 탄수화물, 단백질, 지방 모두

체내에서 열량원으로 쓰이나 케톤의 생성을 방지하기 위해 최소 50 g의 탄수화물이 매일 필요하며 뇌와 적혈구 세포 등은 포도당을 유일한 에너지원으로 사용하는 조직이므로 일정한 탄수화물 보충은 질환에 관계없이 모든 사람에게 필수적이다[9]. 이러한 포도당의 기본 요구량인 2 g/kg/d를 유지하는 것은 성인에서 중요하며 최소량의 투여 중에도 반드시 안전한 투여속도를 고려해야 한다[10]. 정맥을 통한 포도당은 소화, 흡수 과정을 거치지 않으므로 바로 대사되어 혈당에 대한 영향이 빠르며 간에서 당신생과 글리코겐분해의 조절이 적절히 이루어지기 위해서는 대사되는 산화속도에 맞추어 투여하는 것도 중요하다. 보통 스트레스 호르몬의 분비가 예상되는 환자에서 포도당의 최대산화속도는 4~7 mg/kg/min (70 kg 기준으로 1일 400~700 g에 해당)이나 대사적 변화의 위험을 고려한다면 5 mg/kg/min을 넘지 않는 것을 추천하고 이미 당뇨병을 갖고 있다면 투여속도가 3 mg/kg/min을 초과하지 않는 것이 혈당조절 측면에서 적절하다[11]. 또한 중환자에서는 수액이나 항생제, 혈압상승제 같은 약물의 재구성 용액으로 포도당이 투여되는 경우가 많으므로 반드시 최대산화속도 계산 시 이를 포함하도록 한다.

혈당조절을 위해 제한된 탄수화물의 투여는 비단백열량인 지질로 대체하는 것이 적절하다. 지질은 혈당에 대한 영향이 없을 뿐 아니라 투여 부피당 열량이 많아 수분량의 제한이 필요한 중환자에서 적절하다. 장쇄지방산으로 이루어진 대두유, 중쇄 및 장쇄지방산의 혼합유, 올리브유 및 생선유(fish oil) 함유 제품 등 지질은 그 종류가 다양하며 면역에 미치는 영향의 측면에서 중쇄지방산이나 생선유가 이롭다는 연구가 있으나 전향적인 대조연구는 없는 실정이다[12]. 정맥으로 투여되는 지질은 중성지방(triglyceride)과 유화제인 인지질로 구성되어 있으며 과량 투여하거나 지질의 제거능이 저하된 환자에서 고중성지방혈증을 일으킬 수 있고 고혈당증은 지방분해효소(lipoprotein lipase)의 활성을 저하시켜 이러한 위험이 증가한다[13]. 그러므로, 농축된 열량원인 지질도 면역억제에 대한 우려를 최소화하고 제거를 원활히 하기 위해서는 0.7~1.5 g/kg을 12~24시간에 걸쳐 서

서히 투여하도록 한다[14]. 적절한 투여 속도를 유지한다면 에너지원으로 2 g/kg까지 안전한 것으로 알려져 있으며 [15], 최근 생선유(eicosapentanoic acid와 docosahexanoic acid)로서 0.1~0.2 g/kg/d를 투여한다면 생존율, 감염, 항생제 사용량, 재원기간 등 여러 이점을 보인다는 연구도 발표되고 있으나 혈당조절 관련하여 고려해야 할 점은 아니다 [16]. 일반적으로 지질의 선택 시 농축된 열량의 측면에서 20% 제형을 고려하나 10%와 비교할 때 중성지방만 2배 많고 동일한 인지질을 함유하여 체내 킬로미크론과 동일한 비율을 유지함으로써 생체친화적이며 제거능 측면에서도 유리한 장점을 가지고 있다.

이처럼 비단백열량으로서 탄수화물:지방의 비율은 70~85%:30~15%가 전형적이나 탄수화물의 제한이 필요하다면 50:50까지 지방을 증가시킬 수 있으며 이는 영양요법에 관한 국내의 당뇨병 진료지침 2011과 유사하다[17]. 다만, 정맥으로 지방의 증량 시 담즙정체 같은 간독성이 나타나지 않도록 총투여량, 투여 속도를 준수하고 간기능을 모니터링하는 것이 안전하다[18].

비타민이나 미량원소 같은 소량영양소는 다양한 체내 대사과정에 필수적이므로 영양 치료적 측면에서 반드시 포함되어야 하는 구성 요소이다. 특히, 혈당조절 측면에서 경험적으로 크롬의 결핍이 혈당조절에 문제를 야기할 수 있음이 보고되어 이에 대한 보충이 필요하다는 의견이 있다 [19,20]. 미국과 유럽의 정맥경장영양학회에서 제안하는 정맥영양을 통한 크롬의 성인 권장량은 10~15 mcg/d이며 국내에서는 복합 미량원소 제품을 통해 평균 1일 2~5 mcg가 투여된다. 최근 음식물로 섭취할 크롬의 적정량에 대한 논의가 다시 이루어지며 정맥영양 기준에 대한 재논의가 제안되었고 정맥영양 조성중에 오염으로 혼입되는 양만으로도 1일 권장량을 충분히 초과하므로 크롬의 보충이 정맥영양으로 더 이상 필요하지 않다는 주장도 있다[21,22]. 따라서 크롬의 결핍으로 인한 고혈당증의 발현은 현재로서는 정맥영양의 혈당관리에 거의 영향을 미치지 않을 것으로 보인다.

## 2. 영양 공급량: 얼마나 투여할 것인가?

탄수화물, 지방, 단백질의 균형된 영양 구성은 중환자에서 적절한 영양지원을 위해 필수적이므로 각 구성 성분의 투여량과 비율도 중요하지만 전체적인 공급량이 초과된다면 고혈당증을 유발할 수 있어 과도한 영양 공급(overfeeding)을 피하는 것도 혈당관리에 있어 매우 중요한 측면이다. 저열량공급(hypocaloric feeding)에 대한 정의는 연구마다 다르나 일반적으로 단백요구량을 유지하며 탄수화물 열량을 줄이거나 지질의 투여를 보류하여 1일 비단백열량 공급량을 20 kcal/kg 미만으로 유지하는 것을 의미한다[23]. Ahrens 등[24]은 소규모이나 무작위 대조연구를 통해 저열량 정맥영양(hypocaloric parenteral nutrition, 비단백열량 20 kcal/kg/d)군에서 표준 정맥영양(비단백열량 30 kcal/kg/d)군에 비해 고혈당증의 유발이 적었음을 입증하였다. 물론 중환자에서 이화상태로 인한 영양 요구량은 증가되고 영양지원의 주된 목적이 근육 등 단백 소실을 최소화하고자 한다면 이런 영양지원법은 많은 우려와 논란을 야기할 수 있다. Frankenfield 등[25]은 외상 첫 1주간 예상되는 에너지소비량의 50%만을 비단백열량으로 공급하더라도 100%를 투여한 환자군과 체내 질소균형에는 차이가 없음을 입증하였고, 이는 이론적으로 중병(critical illness)의 심각한 단계가 해결되기 전까지는 스트레스 호르몬에 의한 지속적인 당신생으로 체내 질소균형을 양으로 유지하려는 항성성에 기인한다. 이처럼 질소소실은 이화상태의 정도와 관계가 있고 에너지 공급에 절대적인 영향을 받지 않으므로 과이화상태가 특징적인 중병의 초기단계에서는 충분한 에너지공급만으로 영양악화를 역전시킬 수는 없다. 다만, 고혈당증은 근육 이화같이 단백분해를 촉진시키는 작용을 하므로 적절한 단백질의 공급은 유지되어야 한다[23]. 현재 중환자에서 저열량 정맥영양은 탄수화물 공급량을 줄이는 방법의 하나로 과이화상태의 초기에 단기간(10일 이내) 고혈당증의 발현을 최소화하는 정도의 의미가 있으며 실질적인 영양지원의 효과를 기대하기는 어렵겠다[26]. 또한 2013년 개정된 캐나다의 중환자 임상영양지침에서도 저열량 경장

영양 같은 의도적인 영양지원은 자료가 부족하여 추천하지 않고 있다[27].

### 3. 인슐린 투여: 어떻게 조절할 것인가?

위에서 살펴본 바와 같이 탄수화물과 이로 인한 열량을 줄이더라도 스트레스에 의한 고혈당증은 당신생 등 다른 영향을 계속 받으며 지속적으로 저열량을 유지할 수는 없으므로 인슐린의 투여가 반드시 필요하다. 2001년 이후 중환자의 혈당조절을 위해 집중인슐린치료로서 인슐린을 연속 정맥주입하는 방법이 널리 사용되었으나, 최근에는 저혈당증 발현에 대한 위험이 증가함에 따라 환자와 기관에 따라 다양한 방법들로 투여되고 있다. 혈당조절을 위한 인슐린 투여 계획 시 첫 단계로 적절한 혈당범위를 설정하는 것이 중요하다. 최근의 여러 지침들은 중환자에서 합병증의 발현을 최소화하는 혈당으로 140~180 mg/dL를 제안하나[6,28] 저혈당증의 위험이 배제된 환자군들(예를 들면, 외상, 흉부 수술 등)에서는 140~150 mg/dL 이하로 유지하는 것이 더욱 이롭다는 이견도 여전히 있다[29].

가장 일반적인 방법은 혈액학적으로 안정한 환자에서 포도당 주입속도를 4~5 mg/kg/min 이하로 유지하는 탄수화물 제한적 정맥영양을 투여하고 정맥영양액에 포함된 포도

당 g 당 1~1.5 단위의 속효성인슐린을 직접 혼합하는 것이다[30]. 추가적인 투여는 혈당을 모니터링하며 인슐린을 피하주사하여 다음날 추가량의 2/3만큼 정맥영양액에 혼합하는 방법으로 서서히 증량한다. 다만, 이런 방법은 인슐린 감량을 위해서는 정맥영양액을 폐기해야 하는 문제가 있으므로 비용-효과적이지 못하다. 따라서, 간헐적인 정맥투여법인 슬라이딩 스케일(Table 1)로 안정적인 혈당의 유지가 가능하도록 하루 인슐린 양을 결정 후 60~100% 범위의 양에서 직접 정맥영양액에 혼합하는 방법이 더욱 추천된다[31]. 또한 슬라이딩 스케일을 따르지 않더라도 Table 2처럼 일정한 프로토콜에 따라 인슐린 양을 결정하는 것은 혈당을 모니터링 때마다 보충량을 변화시키는 방법(ad hoc 용량 조절법)보다 오류를 줄일 뿐 아니라 혈당조절 측면에서도 더욱 우세함을 보여주었다[32].

그러나 실제 중환자에서 혈액학적 상태가 불안정하거나 고혈당증이 잘 조절되지 않고 심각한 경우에는 합병증 발현을 최소화하기 위한 혈당[1]인 180 mg/dL 이하로 유지하기가 어려워 인슐린을 연속 정맥주입하는 것이 적절하다. 스트레스로 인한 고혈당증 자체가 인슐린 저항성을 가지므로 인슐린 요구량이 많으며 정맥영양을 시작하기 전 평균 혈당이 180 mg/dL 이상, 당뇨병력, 과체중/비만, 간헐적 인슐린 투여에도 혈당이 150 mg/dL 이상, 정맥영양 투여 당일 혈

**Table 1.** Intravenous regular human insulin sliding scale coverage for patients with hyperglycemia

Blood glucose (mg/dL)	Intervention
< 40	50% dextrose 25 g IV
40~70	50% dextrose 12.5 g IV
71~125	No change (0 units RHI)
126~150	3 units RHI
151~175	6 units RHI
176~200	9 units RHI
201~225	12 units RHI
226~250	15 units RHI
251~275	18 units RHI
276~300	21 units RHI
> 300	24 units RHI

IV, intravenously; RHI, regular human insulin.

**Table 2.** Insulin dosing protocol: PN-induced hyperglycemia

Initial insulin <sup>a</sup>	
Prandial	1 U/20 g CHO
Daily insulin adjustment by BG, mg/dL	
< 70	Decrease 20%
70~79	Decrease 10%
80~140	No change
141~200	1 U/15 g CHO day 2, then increase 10%
> 200	1 U/15 g CHO day 2, then increase 20%

PN, parenteral nutrition; CHO, carbohydrate; BG, blood glucose.

<sup>a</sup>Administered two-thirds regular insulin in PN preparation and one-third subcutaneous Neutral Protamine Hagedorn (NPH) insulin in 3 or 4 equal doses. Insulin dose < 14 U/d was provided entirely as NPH insulin in 3 or 4 equal doses administered divided at 6- or 8-hour intervals.



**Table 3.** Continuous IV insulin infusion algorithms with a target BG range of 70 to 149 mg/dL for critically ill trauma patients at the regional medical center in Memphis

IV insulin infusion algorithm for patients with normal renal function		IV insulin infusion algorithm for patients with renal failure	
BG (mg/dL)	Intervention	BG (mg/dL)	Intervention
< 40 <sup>a</sup>	50% dextrose 25 g IV, stop RHI	< 40 <sup>b</sup>	50% dextrose 25 g IV, stop RHI
40~70 <sup>a</sup>	50% dextrose 12.5 g IV, stop RHI	40~70 <sup>b</sup>	50% dextrose 12.5 g IV, stop RHI
71~100	Decrease RHI by 50%	71~125	Decrease RHI by 50%
101~125	No change	126~150	No change
126~175	Increase RHI by 1 unit/h	151~200	Increase RHI by 1 unit/h
176~200	Increase RHI by 2 unit/h	201~250	Increase RHI by 2 unit/h
201~225	Increase RHI by 3 unit/h	251~300	Increase RHI by 3 unit/h
226~250	Increase RHI by 4 unit/h	> 300	Increase RHI by 4 unit/h
251~275	Increase RHI by 5 unit/h		
> 300	Increase RHI by 6 unit/h		

IV, intravenous; BG, blood glucose; RHI, regular human insulin.

<sup>a</sup>When BG > 100 mg/dL, restart RHI infusion at 1/2 the last infusion rate. BG may be repeated 30 minutes following administration of rescue IV glucose. <sup>b</sup>When BG > 125 mg/dL, restart RHI infusion at 1/2 the last infusion rate. BG may be repeated 30 minutes following administration of rescue IV glucose.

당이 120 mg/dL 이상과 같은 환자들에서는 처음부터 인슐린을 연속 정맥주입하여(Table 3) 적절한 혈당범위를 유지하도록 한다[30,33]. 이러한 인슐린 투여법의 단점은 저혈당증을 예방하기 위해 1~2시간마다 잦은 모니터링을 함으로써 실험의 위험과 간호 업무가 과다해진다는 것이다. 저혈당증은 70 mg/dL 미만으로 혈당이 떨어지는 것으로 정의하며[34] 갑작스런 정맥영양의 중단, 콩팥장애, 고령, 패혈증 등은 대표적인 위험요인으로 알려져 있어[35] 주의 깊게 관찰하며 혈당이 유지되거나 환자의 혈액학적 상태가 안정해지면 간헐적인 인슐린 투여법으로 변경하는 것이 안전하겠

다. 극적으로 요구량을 달리하는 영양치료의 개념으로 진화해왔다. 그러나, 위에서 살펴본 바와 같이 현재 중환자에서의 혈당 조절은 매우 중요한 역할을 하므로 실제 충분한 영양지원보다는 합병증을 최소화하는 방안이 적절하다. 이에 최대산화속도를 고려한 제한된 포도당 투여, 대체된 비단백열량인 지질의 최대 투여량과 속도 준수, 총열량 감소와 단백질 투여량 유지, 기본 미량원소 보충 등 환자 개별화된 균형 있는 정맥영양의 구성이 필요하다. 또한 각 기관마다 프로토콜화된 인슐린 투여를 계획하는 것이 혈당 범위를 유지하기 위해 필수적이겠다.

## 결론

고혈당증은 정맥영양과 중환자에서 관찰되는 대표적인 합병증이며 이 두 요인이 동반되면 서로 악화요인이 되므로 정맥영양을 투여 받는 중환자에서의 혈당조절은 매우 복잡적이고 어려운 문제이다. 지난 20년간 임상영양 분야는 환자의 필요량을 보충하는 영양지원에서 질환 상태에 따라 적

## REFERENCES

1. Pasquel FJ, Spiegelman R, McCauley M, Smiley D, Umpierrez D, Johnson R, Rhee M, Gatcliffe C, Lin E, Umpierrez E, Peng L, Umpierrez GE. Hyperglycemia during total parenteral nutrition: an important marker of poor outcome and mortality in hospitalized patients. *Diabetes Care* 2010;33:739-41.

2. Lewis KS, Kane-Gill SL, Bobek MB, Dasta JF. Intensive insulin therapy for critically ill patients. *Ann Pharmacother* 2004;38:1243-51.
3. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P, Bouillon R. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359-67.
4. Marik PE, Preiser JC. Toward understanding tight glycemic control in the ICU: a systematic review and metaanalysis. *Chest* 2010;137:544-51.
5. Qaseem A, Humphrey LL, Chou R, Snow V, Shekelle P; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Use of intensive insulin therapy for the management of glycemic control in hospitalized patients: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2011;154:260-7.
6. McMahon MM, Nystrom E, Braunschweig C, Miles J, Compher C; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) Board of Directors; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. A.S.P.E.N. clinical guidelines: nutrition support of adult patients with hyperglycemia. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2013;37:23-36.
7. Singer P, Berger MM, Van den Berghe G, Biolo G, Calder P, Forbes A, Griffiths R, Kreyman G, Leverve X, Pichard C, ESPEN. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: intensive care. *Clin Nutr* 2009;28:387-400.
8. Mechanick JI. Metabolic mechanisms of stress hyperglycemia. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2006;30:157-63.
9. Ling Pei-Ra, McCowen KC. Carbohydrates. In: Gottschlich MM, ed. A.S.P.E.N. Nutrition Support Core Curriculum. Sliver Spring: American Society for Parenteral and Enteral Nutrition; 2007. p33-47.
10. Bier DM, Brosnan JT, Flatt JP, Hanson RW, Heird W, Hellerstein MK, Jéquier E, Kalhan S, Koletzko B, Macdonald I, Owen O, Uauy R. Report of the IDECG Working Group on lower and upper limits of carbohydrate and fat intake. *International Dietary Energy Consultative Group. Eur J Clin Nutr* 1999;53(Suppl 1):S177-8.
11. Rosmarin DK, Wardlaw GM, Mirtallo J. Hyperglycemia associated with high, continuous infusion rates of total parenteral nutrition dextrose. *Nutr Clin Pract* 1996;11:151-6.
12. Wirtitsch M, Wessner B, Spittler A, Roth E, Volk T, Bachmann L, Hiesmayr M. Effect of different lipid emulsions on the immunological function in humans: a systematic review with meta-analysis. *Clin Nutr* 2007;26:302-13.
13. Mesotten D, Swinnen JV, Vanderhoydonc F, Wouters PJ, Van den Berghe G. Contribution of circulating lipids to the improved outcome of critical illness by glycemic control with intensive insulin therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:219-26.
14. Wichmann MW, Thul P, Czarnetzki HD, Morlion BJ, Kemen M, Jauch KW. Evaluation of clinical safety and beneficial effects of a fish oil containing lipid emulsion (Lipoplus, MLF541): data from a prospective, randomized, multicenter trial. *Crit Care Med* 2007;35:700-6.
15. Waitzberg DL, Torrinhas RS, Jacintho TM. New parenteral lipid emulsions for clinical use. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2006;30:351-67.
16. Heller AR, Rössler S, Litz RJ, Stehr SN, Heller SC, Koch R, Koch T. Omega-3 fatty acids improve the diagnosis-related clinical outcome. *Crit Care Med* 2006;34:972-9.
17. Korean Diabetes Association. Treatment guideline for diabetes. 4th ed. Seoul: Gold' Planning and Development; 2011. p52-7.
18. Grau T, Bonet A, Rubio M, Mateo D, Farré M, Acosta JA,

- Blesa A, Montejo JC, de Lorenzo AG, Mesejo A; Working Group on Nutrition and Metabolism of the Spanish Society of Critical Care. Liver dysfunction associated with artificial nutrition in critically ill patients. *Crit Care* 2007;11:R10.
19. Hopkins LL Jr, Ransome-Kuti O, Majaj AS. Improvement of impaired carbohydrate metabolism by chromium 3 in manourished infants. *Am J Clin Nutr* 1968;21:203-11.
  20. Anderson RA, Polansky MM, Bryden NA, Canary JJ. Supplemental-chromium effects on glucose, insulin, glucagon, and urinary chromium losses in subjects consuming controlled low-chromium diets. *Am J Clin Nutr* 1991;54:909-16.
  21. Moukarzel A. Chromium in parenteral nutrition: too little or too much? *Gastroenterology* 2009;137(5 Suppl):S18-28.
  22. Vanek VW, Borum P, Buchman A, Fessler TA, Howard L, Jeejeebhoy K, Kochevar M, Shenkin A, Valentine CJ; Novel Nutrient Task Force, Parenteral Multi-Vitamin and Multi-Trace Element Working Group; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) Board of Directors. A.S.P.E.N. position paper: recommendations for changes in commercially available parenteral multivitamin and multi-trace element products. *Nutr Clin Pract* 2012;27:440-91.
  23. Krenitsky J. Glucose control in the intensive care unit: a nutrition support perspective. *Nutr Clin Pract* 2011;26:31-43.
  24. Ahrens CL, Barletta JF, Kanji S, Tyburski JG, Wilson RF, Janisse JJ, Devlin JW. Effect of low-calorie parenteral nutrition on the incidence and severity of hyperglycemia in surgical patients: a randomized, controlled trial. *Crit Care Med* 2005;33:2507-12.
  25. Frankenfield DC, Smith JS, Cooney RN. Accelerated nitrogen loss after traumatic injury is not attenuated by achievement of energy balance. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1997;21:324-9.
  26. Heyland DK, Dhaliwal R, Drover JW, Gramlich L, Dodek P; Canadian Critical Care Clinical Practice Guidelines Committee. Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2003;27:355-73.
  27. Dhaliwal R, Cahill N, Lemieux M, Heyland DK. The Canadian critical care nutrition guidelines in 2013: an update on current recommendations and implementation strategies. *Nutr Clin Pract* 2014;29:29-43.
  28. NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, Bellomo R, Cook D, Dodek P, Henderson WR, Hébert PC, Heritier S, Heyland DK, McArthur C, McDonald E, Mitchell I, Myburgh JA, Norton R, Potter J, Robinson BG, Ronco JJ. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;360:1283-97.
  29. Jacobi J, Bircher N, Krinsley J, Agus M, Braithwaite SS, Deutschman C, Freire AX, Geehan D, Kohl B, Nasraway SA, Rigby M, Sands K, Schallom L, Taylor B, Umpierrez G, Mazuski J, Schunemann H. Guidelines for the use of an insulin infusion for the management of hyperglycemia in critically ill patients. *Crit Care Med* 2012;40:3251-76.
  30. Dickerson RN, Maish GO 3rd, Minard G, Brown RO. Nutrition Support Team-Led Glycemic Control Program for Critically Ill Patients. *Nutr Clin Pract* 2014;29:534-41.
  31. McDonnell ME, Arovian CM. Diabetes Mellitus. In: Gottschlich MM, ed. A.S.P.E.N. Nutrition Support Core Curriculum. Sliver Spring: American Society for Parenteral and Enteral Nutrition; 2007. p676-94.
  32. Jakoby MG, Nannapaneni N. An insulin protocol for management of hyperglycemia in patients receiving parenteral nutrition is superior to ad hoc management.

- JPEN J Parenter Enteral Nutr 2012;36:183-8.
33. Roehl KA, Lach K, Coltman AE, Bacon CA, Singh S, Peterson SJ, Sowa DC. Predictors of insulin requirements among hospitalized adults receiving parenteral nutrition. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2013;37:755-62.
34. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, Einhorn D, Hellman R, Hirsch IB, Inzucchi SE, Ismail-Beigi F, Kirkman MS, Umpierrez GE; American Association of Clinical Endocrinologists; American Diabetes Association. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. Diabetes Care 2009;32:1119-31.
35. Vriesendorp TM, van Santen S, DeVries JH, de Jonge E, Rosendaal FR, Schultz MJ, Hoekstra JB. Predisposing factors for hypoglycemia in the intensive care unit. Crit Care Med 2006;34:96-101.